

Raccomandazioni del Gruppo di Studio* LICE in Merito all'Utilizzo di Prodotti Generici di Farmaci Antiepilettici

* Emilio Perucca (coordinatore), Fiorenzo Albani, Giuseppe Capovilla, Bernardo Dalla Bernardina, Roberto Michelucci, Gaetano Zaccara

Emilio Perucca, Fiorenzo Albani*, Giuseppe Capovilla°, Bernardo Dalla Bernardina§,
Roberto Michelucci# and Gaetano Zaccara^

Unità di Farmacologia Clinica e Istituto Neurologico IRCCS Fondazione C. Mondino,
Università di Pavia, Pavia, *Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, Clinica Neurologica,
Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna, Bologna, °Dipartimento di
Neuropsichiatria Infantile, Centro dell'Epilessia, Ospedale C. Poma, Mantova, §Servizio di
Neuropsichiatria Pediatrica, Policlinico G.B. Rossi, Università di Verona, Verona,
#Dipartimento di Neuroscienze, Divisione di Neurologia, Ospedale Bellaria, Bologna e
^Unità di Neurologia, Ospedale S. Maria Nuova, Firenze

Premessa

La Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) ha ricevuto da soci e da organizzazioni esterne la richiesta di esprimere la propria valutazione in merito all'utilizzo di prodotti generici di farmaci antiepilettici, la cui disponibilità è andata aumentando negli ultimi anni. In considerazione della rilevanza dell'argomento, oggetto di studio e di dibattito anche nella letteratura internazionale (Crawford et al, 1996; Richens, 1997; Besag, 2000; Wilner, 2004; Argumosa e Herranz, 2005; Gonzalez de Dios et al, 2005; Haskins et al, 2005), il Consiglio Direttivo ha costituito nell'ottobre 2005 un Gruppo di Studio ad hoc, con il compito di valutare le evidenze disponibili su potenziali vantaggi e svantaggi derivanti dall'utilizzo di prodotti generici nel trattamento delle epilessie e di formulare raccomandazioni al riguardo. Il Gruppo ha completato i propri lavori il 21 gennaio 2006 con la stesura di questo documento, che ha raccolto il consenso di tutti i membri.

Considerazioni generali

Un prodotto generico è un prodotto farmaceutico commercializzato con il nome della Denominazione Comune Internazionale e formulato in modo da soddisfare criteri internazionalmente standardizzati di "essenziale similarità" rispetto al prodotto originatore: stessa composizione quali- e quantitativa in termine di principi attivi, stessa dose, stesso tipo di formulazione farmaceutica, stessa via di somministrazione ed equivalente biodisponibilità (bioequivalenza). Due prodotti sono considerati bioequivalenti "se le loro biodisponibilità dopo somministrazione della stessa dose molare sono così simili da far sì che i loro effetti, in termini di efficacia e sicurezza, siano essenzialmente gli stessi" (Committee for Proprietary Medicinal Products of the European Agency for Evaluation of Medicinal Products, 2001).

La bioequivalenza di un generico rispetto all'originatore viene dimostrata attraverso il confronto di parametri farmacocinetici critici in seguito alla somministrazione singola e/o ripetuta di entrambi i prodotti in una casistica adeguata di volontari sani e/o pazienti affetti dalla patologia di interesse: perchè il generico possa ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, i limiti di confidenza al 90% di tali parametri devono ricadere nell'intervallo tra l'80% e il 125% rispetto al prodotto originatore (Committee for Proprietary Medicinal Products of the European Agency for Evaluation of Medicinal Products, 2001). Anche se questo potrebbe indurre a pensare che i livelli plasmatici osservati dopo somministrazione di un prodotto generico potrebbero essere inferiori addirittura del 45% rispetto a quelli osservati con l'uso di un altro generico, in pratica questo non accade perchè la necessità di mantenere i limiti di confidenza (non il valore medio!) entro l'ambito di accettabilità comporta, tipicamente, che le concentrazioni plasmatiche dopo somministrazione di ciascun generico differiscono in media di non più del 5-7% rispetto a quelle osservate dopo somministrazione del prodotto originatore. Tale variabilità è relativamente modesta se messa a confronto non solo con le differenze interindividuali nella farmacocinetica, ma anche con le differenze di livelli plasmatici osservabili nel tempo entro lo stesso soggetto sotto l'influenza di fattori fisiologici, patologici e ambientali, oltre che del grado di compliance (Leppik et al, 1979; Graves et al, 1988; Gatti et al, 2001).

Va infine osservato che neppure il prodotto originatore è immutabile nel tempo. Nell'U.E., ad esempio, differenze di contenuto di principio attivo tra lotto e lotto dello stesso prodotto possono essere contenute nel range 95-105% rispetto al valore nominale. Inoltre, talvolta accade che l'originatore modifichi le modalità di produzione/formulazione del proprio prodotto in modo da rendere necessaria la conduzione di prove di bioequivalenza per escludere differenze farmacocinetiche importanti. Gli intervalli di accettabilità utilizzati per

queste prove, e le modalità di conduzione delle prove stesse, sono del tutto sovrapponibili a quelli applicati per la registrazione di un generico.

Valutazione delle evidenze

Il Gruppo di Studio ha preso in esame evidenze desumibili dalla lettera scientifica. A questo scopo sono state condotte ricerche su Medline associando le seguenti diverse parole chiave "antiepileptic drugs", "anticonvulsants", "generic", "bioequivalence", "bioavailability", "randomized controlled trial" oltre ai nomi di singoli farmaci antiepilettici. Inoltre, i membri del Gruppo di Studio hanno eseguito ricerche nei propri archivi, e alcune aziende farmaceutiche operanti in ambito epilettologico hanno messo a disposizione documentazione di diverso tipo. Infine, sono stati consultati informalmente colleghi interessati alla problematica in sede nazionale e internazionale.

Qualità delle evidenze e interpretazione dei dati disponibili

Non sono stati identificati studi randomizzati che abbiano confrontato gli effetti di farmaci antiepilettici generici rispetto al rispettivo originatore in un congruo numero di pazienti con epilessia. L'unico studio randomizzato identificato che abbia reclutato almeno 50 soggetti si riferisce a un confronto a cross-over nel quale 64 pazienti hanno ricevuto in sequenza casuale acido valproico generico e originatore per periodi di 4 settimane: lo studio, di modesta qualità per la comunque scarsa dimensione campionaria e breve durata, non ha evidenziato alcuna differenza nel controllo delle crisi e nei livelli plasmatici di farmaco tra i due trattamenti (Vadney e Kraushaar, 1997).

A fronte della carenza di studi controllati, esistono diverse segnalazioni in letteratura di perdita o peggioramento del controllo delle crisi (Pedersen e Dam, 1985; Koch e Allen, 1987; McDonald, 1987; Sachdeo e Belendiuk, 1987; Wyllie et al, 1987; Hartley et al, 1990; Welty et al, 1992; Jain, 1993; Meyer e Straughn, 1993; Guberman e Corman, 2000; Wilner, 2004; Burkhardt et al, 2004; Haskins et al, 2005) o la comparsa di eventi avversi (Finestone e Williams, 1985; Gilman et al 1993; Brown et al, 1998; Guberman and Corman, 2000; Wilner, 2004; Haskins et al, 2005) in seguito alla sostituzione di prodotti originatori con prodotti generici. Molte di queste segnalazioni risalgono a diversi anni fa, quando il quadro regolatorio per l'approvazione di prodotti generici non era così rigoroso come lo è attualmente nei maggiori Paesi industrializzati (Richens, 1997; American Medical Association, 2002) e di conseguenza erano in commercio prodotti di inadeguata qualità (Bochner et al, 1972; Mansom et al, 1975; Sansom et al, 1975; Stewart et al, 1975; Tammisto et al, 1976; Hodges et al, 1986; Meyer et al, 1992; Mikati et al, 1992; Soryal e Richens, 1992; Rosenbaum, 1994). Nel 1988, la Food and Drug Administration (FDA) ha istituito una commissione di indagine su questo tipo di problematiche. Dal 1988 al 2000, la FDA ha valutato più di 60 segnalazioni di potenziale non-equivalenza di prodotti generici, e non è stata in grado di documentare neppure un singolo esempio in cui la sostituzione di un prodotto originatore con un generico incluso nella lista FDA dei prodotti approvati e valutati per equivalenza terapeutica abbia dato luogo a perdita dell'effetto terapeutico (Henney, 2000).

La frequenza con cui, a prescindere dallo stabilire un rapporto di causa effetto, il passaggio da un prodotto originatore a un generico (o viceversa) si associerebbe a variazioni del quadro clinico non è desumibile da segnalazioni di casi aneddotici: indagini che hanno utilizzato questionari indirizzati a pazienti con epilessia hanno riportato di volta in volta frequenze dell'ordine dell'11% (Crawford et al, 1996), 14% (Guberman e Corman, 2000), 23%

(Haskins et al, 2005) e addirittura 46% (Chappell, 1993), ma queste stime sono probabilmente inficiate da vizi di selezione (i pazienti che ritengono di aver avuto problemi sono anche quelli che hanno maggiori probabilità di rispondere al questionario) e alla metodologia soggettiva, retrospettica e non controllata di questo tipo di valutazioni. Inoltre, non sempre i "problemi" riferiti si riferiscono a peggioramento del controllo delle crisi: ad esempio, nell'indagine di Crawford et al. (1996), pur essendo stati riferiti "problemi validati" nell'11% dei casi, solo un paziente (0,4%) ha in realtà riportato la ricomparsa di una crisi dopo 12 mesi di controllo, e solo 8 pazienti (3%) hanno riportato un non meglio identificato "peggioramento" delle crisi. In una pubblicazione che fa riferimento a una iniziativa dell'International Bureau for Epilepsy, una organizzazione di pazienti che ha espresso la propria preoccupazione sui "rischi" derivanti dalla sostituzione con generici, si stima che il passaggio da un prodotto all'altro possa comportare un rischio di recidiva delle crisi nell'1-2% dei casi (Van Emmerink, 2005).

Anche se è fuori dubbio che in alcuni casi la modifica del prodotto farmaceutico assunto può essere associata ad una alterazione del quadro clinico, una valutazione critica delle evidenze disponibili non permette di stabilire un rapporto di causa effetto, almeno nella maggior parte dei casi riportati. È infatti evidente come in una patologia come l'epilessia, notoriamente caratterizzata da fluttuazioni spontanee delle manifestazioni critiche, un temporaneo deterioramento del controllo clinico osservato in seguito alla sostituzione di un prodotto farmaceutico con un altro possa essere semplicemente dovuto al caso o a fattori (ad esempio, problemi di compliance) non correlati alle caratteristiche del prodotto assunto. Questo è illustrato in modo esemplare da quanto osservato nello studio randomizzato di Vadney e Kraushaar (1997): dei 64 pazienti inclusi in questi studio, 17 non avevano presentato alcuna crisi nei 12 mesi precedenti la randomizzazione. Due di questi pazienti presentarono una recidiva durante lo studio, ma in entrambi i casi le crisi si verificarono durante il periodo in cui il prodotto utilizzato era lo stesso che i due pazienti avevano assunto nei 12 mesi precedenti lo studio!

Sono disponibili in letteratura alcune valutazioni farmacoeconomiche nelle quali si suggerisce che i possibili costi derivanti dalla gestione di aggravamento della patologia o effetti collaterali associati alla sostituzione di prodotti originatori con generici sarebbero superiori al risparmio derivante dai prezzi più contenuti dei generici (Jumao-as A et al, 1989; Crawford et al, 1996; Argumosa e Herranz, 2005). Il Gruppo di Studio ha ritenuto tali stime non affidabili, non essendo disponibili evidenze adeguate su possibili effetti negativi della sostituzione. È peraltro un dato oggettivo che le differenze di prezzo tra un originatore e un generico possono essere sostanziali, talora addirittura di dieci volte (Vadney e Kraushaar, 1997), anche se talvolta l'introduzione in commercio di generici conduce ad una riduzione del prezzo dello stesso originatore.

Sulla base delle considerazioni precedenti, il Gruppo di Studio ha ritenuto, in accordo con le conclusioni raggiunte recentemente dal National Institute for Clinical Excellence del Regno Unito (2004a, b), di non disporre di evidenze di adeguata qualità scientifica sul rapporto rischio beneficio e costo-beneficio dell'utilizzo di prodotti generici di farmaci antiepilettici. Il Gruppo di Studio ha peraltro ritenuto utile riassumere le raccomandazioni al riguardo formulate da altre società scientifiche ed esprimere una serie di raccomandazioni proprie, che riflettono le opinioni dei componenti sulla base delle rispettive competenze e di una accurata valutazione della documentazione disponibile.

Raccomandazioni fornite da altre Società Scientifiche

Alcune Società Scientifiche hanno pubblicato raccomandazioni sulla base di opinioni di esperti. Come risulta dagli esempi che seguono, esiste una notevole difformità nelle raccomandazioni espresse:

- La Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee dell' American Academy of Neurology (1990) sconsiglia di sostituire il tipo di prodotto farmaceutico, soprattutto nel caso di fenitoina e carbamazepina, a meno che ciò sia necessario per motivi medici. La Subcommittee raccomanda inoltre di monitorare accuratamente i livelli plasmatici dei farmaci "in occasione di ogni nota o sospetta modifica" del tipo di prodotto assunto.
- La Lega Tedesca contro l'Epilessia ha richiesto di escludere i farmaci antiepilettici dalla normativa della sostituibilità "automatica" di prodotti originatori con generici (Krämer et al, 2002). Il documento in particolare raccomanda la non sostituibilità in pazienti liberi da crisi, mentre ammette la sostituibilità in pazienti con crisi non completamente controllate con l'accorgimento di monitorare i livelli plasmatici nella fase di passaggio da un prodotto all'altro. Se un medico decide di prescrivere un prodotto nella fascia alta di costo in un paziente che deve iniziare la terapia, è lecito richiedere di giustificare le ragioni della scelta.
- Nelle Linee Guida di recente pubblicazione il National Institute of Clinical Excellence (2004a, b) del Regno Unito ha ritenuto di "non avere evidenze adeguate a consentire la formulazione di raccomandazioni sull'utilizzo di prodotti generici nel trattamento delle epilessie".
- Le Linee Guida SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) per il trattamento delle epilessie dell'adulto stabiliscono che "le formulazioni di antiepilettici non sono interscambiabili e la sostituzione con generici non dovrebbe essere effettuata" (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003). Tuttavia, una versione sviluppata più recentemente delle Linee Guida SIGN, dedicata al trattamento delle epilessie in età pediatrica, riporta che "con l'eccezione della fenitoina, non esistono solide evidenze di differenze significative di biodisponibilità tra preparati originatori di antiepilettici e generici" (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005) . In quest'ultima versione, ci si limita pertanto a osservare che le difficoltà di garantire sempre lo stesso fornitore di un prodotto generico "potrebbero rappresentare un'argomentazione a sfavore dell'utilizzo di generici nelle situazioni in cui frequenti modifiche del tipo di preparato siano inevitabili".

Considerazioni del Gruppo di Studio

Il Gruppo di Studio si è trovato concorde su una serie di considerazioni:

- Vi è nella popolazione una notevole carenza di informazione sulle prestazioni dei farmaci generici. Questa situazione è resa più difficile dalla diffusione di messaggi non sempre corretti su questo argomento da parte dei mezzi di comunicazione.
- Prodotti generici di farmaci antiepilettici conformi agli attuali requisiti regolatori non devono essere considerati inferiori ai rispettivi prodotti originatori ai fini di un utilizzo efficace e sicuro per il trattamento delle epilessie. I prodotti generici offrono innegabili vantaggi in termini di costo, consentendo una migliore distribuzione delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale.

- La maggior parte dei farmaci antiepilettici è caratterizzato da un ristretto margine terapeutico, cioè la dose terapeutica di questi farmaci è spesso vicina alla dose che causa tossicità. È plausibile che riduzioni modeste dei livelli plasmatici, ad esempio, dell'ordine del 20%, possano essere sufficienti a determinare la ricomparsa di una crisi epilettica in rari pazienti precedentemente ben controllati. Tali riduzioni sono compatibili con quelle occasionalmente osservabili dopo sostituzione di un prodotto farmaceutico con un altro, anche se bioequivalente. Questo principio è riconosciuto a livello normativo in alcuni Paesi che non permettono, per farmaci a basso indice terapeutico, la sostituibilità “automatica” con generici da parte del farmacista (Guberman e Corman, 2000);
- Differenze di biodisponibilità potrebbero avere implicazioni particolarmente importanti per la fenitoina, che presenta una cinetica di tipo Michaelis-Menten (cinetica di saturazione). Per questo farmaco, variazioni modeste della quota assorbita possono associarsi a modificazioni amplificate dei livelli plasmatici all'equilibrio;
- A causa delle implicazioni psicologiche, sociali e normative (patente di guida) della ricomparsa di crisi epilettiche precedentemente controllate, è auspicabile che sia attuata ogni misura ragionevole per minimizzare il rischio di recidiva nei pazienti che abbiano ottenuto la remissione clinica completa.

Raccomandazioni

Sulla base delle valutazioni e delle considerazioni espresse in questo documento, il Gruppo di Studio formula le seguenti raccomandazioni:

- Al momento di iniziare una terapia (monoterapia iniziale, monoterapia di sostituzione o terapia aggiuntiva), è opportuno informare il paziente dell'eventuale esistenza di prodotti generici che offrono vantaggi talora sensibili in termini di costo. Questi prodotti rappresentano una valida scelta in pazienti che iniziano il trattamento.
- Nei pazienti già in trattamento con un prodotto originatore e che presentano un controllo incompleto delle crisi, può costituire una scelta razionale, previa discussione con il paziente, sostituire il prodotto originatore con un generico. Nel corso della sostituzione, può essere utile tenere sotto controllo, ove possibile, i livelli plasmatici del farmaco assunto.
- In occasione della prescrizione di un prodotto generico, è opportuno informare dettagliatamente il paziente e, ove necessario, i suoi familiari o i tutori sulla natura e sulle caratteristiche di tali prodotti e sulla rigidità della normativa che ne disciplina la commercializzazione. Questo è importante per migliorare la compliance e ridurre l'ansia che può accompagnarsi alla prescrizione di questi prodotti.
- Nei pazienti che abbiano ottenuto la remissione clinica completa, non è consigliata la sostituzione del prodotto farmaceutico assunto.
- In pazienti in trattamento con un prodotto generico, è preferibile evitare la sostituzione dello stesso con un generico di un altro tipo. È pertanto opportuno indicare nella prescrizione il produttore di generico prescelto, con l'indicazione esplicita di non sostituibilità. Se la sostituzione si rende necessaria, può essere utile tenere sotto controllo, ove possibile, i livelli plasmatici del farmaco assunto.

- Per alcuni farmaci antiepilettici sono disponibili formulazioni a rilascio modificato. Queste formulazioni non sono interscambiabili con formulazioni a rilascio immediato o con prodotti generici a rilascio immediato.

Bibliografia

1. American Academy of Neurology. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Generic substitution for antiepileptic medication. *Neurology* 1990;40:1641-1643.
2. American Medical Association. Featured Report: Generic Drugs (A-02), 2002. www.ama-assn.org/ama/pub/category/print/15279.html (ultimo accesso 2 gennaio 2006)
3. Argumosa A, Herranz, JL. Impacto clinico y economico de los farmacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2005;41:45-49.
4. Besag FMC. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Safety* 2000;23:173-182
5. Bochner F, Hooper WD, Tyrer JH, Eadie MJ. Factors involved in an outbreak of phenytoin intoxication. *J Neurol Sci* 1972;16:481-487.
6. Brown ES, Shellhorn E, Suppesh T. Gastrointestinal side effects after switch to generic valproate. *Pharmacopsichiatr* 1998;31:114.
7. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, Gapany SR, Cloyd JC. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004;63:1494-1496.
8. Chappell B. Not what the doctor ordered. Queen's University Belfast., 1993, pp. 71-80 (citato da Crawford et al, 1996)
9. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) of the European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA) Note for Guidance for the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 26 July 2001, EMA, London. www.eudra.org/emea.html (ultimo accesso 2 gennaio 2006)
10. Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Steward A. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure* 1996;5:1-5.
11. Finestone AJ, Williams FF. Generic substitution resulting in toxicity. *Pa Med* 1985;88:34.
12. Gatti G, Furlanut M, Perucca E. Interindividual variability in the metabolism of antiepileptic drugs and its clinical implications. In: Pacifici GM, Pelkonen O, eds., *Interindividual Variability in Human Drug Metabolism*. London: Taylor and Francis Ltd., 2001:157-180
13. Gilman JT, Alvarez LA, Duchowny M. Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology* 1993;42:2696-2697.
14. Gonzalez de Dios J, Ochoa-Sangrador C, Sempere AP. Farmacos genericos en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2005;41:676-683.
15. Graves NM, Holmes GB, Leppik IE. Compliant populations: variability in serum concentrations. *Epilepsy Res Suppl* 1988;1:91-99
16. Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: A survey. *Can J Neurol Sci* 2000;27:37-43.
17. Hartley R, Alexandrowicz J, Ng PC, McLain B, Browmer CJ, Forsythe WI. Breakthrough seizures with generic carbamazepine: A consequence of poorer bioavailability? *Brit J Clin Pract* 1990;44:270-273.

18. Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:98-105.
19. Henney, JE, Commissioner, Food and Drug Administration. Lettera a Ratcliffe Anderson E, Jr, Executive Vice President and Chief Executive Officer, American Medical Association, 27 giugno, 2000 (citato da American Medical Association, 2002).
20. Hodges S, Forsythe WI, Gillies D, Remington H, Cawood A. Bioavailability and dissolution of three phenytoin preparations for children. *Develop Med Child Neurol* 1986;28:708-712.
21. Jain KK. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. *J Roy Soc Med* 1993;86:133-136.
22. Jumao-as A, Bella I, Craig B, Lowe J, Dasheiff RM. Comparison of steady-state blood levels of two carbamazepine formulations. *Epilepsia* 1989;30:67-70.
23. Koch G, Allen JP. Untowards effects of generic carbamazepine therapy. *Arch Neurol* 1987;44:578-579.
24. Krämer G, Schneble H, Wolf P, Ad-hoc-Kommission der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie. Risiken der neuen Aut-idem-Regelung für die behandlung mit Antiepileptika. *Akt. Neurol* 2002;29:115-122.
25. Leppik IE, Cloyd JC, Sawchuk RJ, Pepin SM. Compliance and variability of plasma phenytoin levels in epileptic patients. *Ther Drug Monit* 1979;1:475-483.
26. Manson JI, Beal SM, Magarey A, et al. Bioavailability of phenytoin from various pharmaceutical preparations in children. *Med J Aust* 1975;2:590-592.
27. McDonald JT. Breakthrough seizure following substitution of Depakene capsules (Abbott) with a generic product. *Neurology* 1987;37:1885.
28. Meyer MC, Straughn AB, Jarvi EJ, et al. The bioinequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical features. *Pharm Res* 1992;9:1612-1616.
29. Meyer MC, Straughn AB. Biopharmaceutical factors in seizure control and drug toxicity. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50 (suppl. 5):S17-S22.
30. Mikati M, Bassett N, Schachter S. Double-blind randomized study comparing brand-name and generic phenytoin monotherapy. *Epilepsia* 1992;33:359-365.
31. National Institute of Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy. Technology Appraisal 76, National Institute of Clinical Excellence, London, 2004. www.nice.org.uk/TA076guidance (ultimo accesso 2 gennaio 2006)
32. National Institute of Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in children. Technology Appraisal 79, National Institute of Clinical Excellence, London, 2004. www.nice.org.uk/TA079guidance (ultimo accesso 2 gennaio 2006)
33. Pedersen SA, Dam M. Karbamazepin: er synonympraeparater ens. *Ugerskr. Laeg* 1985;147:2676-2677
34. Richens A. Impact of generic substitution of anticonvulsants on the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 1997;8:124-133.
35. Rosenbaum DH, Rowan AJ, Tuchman L, French JA. Comparative bioavailability of a generic phenytoin and Dilantin. *Epilepsia* 1994;35:656-660.

36. Sachdeo RC, Belendiuk G. Generic versus branded carbamazepine. *Lancet* 1987;1:1432.
37. Sansom LN, O'Reilly WJ, Wiseman CW, Stern LM, Derham J. Plasma phenytoin levels produced by various phenytoin preparations. *Med J Austr* 1975;2:593-595.
38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network . Diagnosis and management of epilepsy in adults. Guideline No. 70, 2003. www.sign.ac.uk/sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf (ultimo accesso 2 gennaio 2006)
39. Scottish Intercollegiate Guidelines Network . Diagnosis and management of epilepsies in children and young people. Guideline No. 81, 2005. www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf (ultimo accesso 2 gennaio 2006)
40. Soryal I, Richens A. Bioavailability and dissolution of proprietary and generic formulations of phenytoin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:688-692
41. Stewart MJ, Ballinger BR, Devlin EJ, Miller AY, Ramsay AC. Bioavailability of phenytoin. A comparison of two preparations. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975;9:209-212.
42. Tammisto P, Kauko K, Viukari M. Bioavailability of phenytoin. *Lancet* 1976;1:254-255.
43. Vadney VJ, Kraushaar KW. Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Ment Retard* 1997;35:468-476.
44. Van Emmerink F. Bureau urges continuity in antiepilepsy treatment. *BMJ* 2005;331:720.
45. Welty TE, Pickering PR, Hale BC, Arazi R. Loss of seizure control associated with generic substitution of carbamazepine. *Ann Pharmacother* 1992;26:775-777.
46. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: Results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004;5:995-998.
47. Wyllie E, Pippenger CE, Rothner AD. Increased seizure frequency with generic primidone. *JAMA* 1987;258:1216-1217.